

シリーズ：世界の健康食品のガイドライン・ガイダンスの紹介
第1回

—欧州食品安全機関 (EFSA). 免疫機能・
病原体防御に関する機能性評価—

鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)^{1*} 野田 和彦 (NODA Kazuhiko)¹
波多野 絵梨 (HATANO Eri)¹ 金子 拓矢 (KANEKO Takuya)¹
中村 駿一 (NAKAMURA Shunichi)¹ 柿沼 俊光 (KAKINUMA Toshihiro)¹
馬場 亜沙美 (BABA Asami)¹ 山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)¹

Key Words：欧州食品安全機関，ヒト試験，健康食品，免疫機能，病原体防御，アウトカム

Introduction to Guidelines or Guidance for Health Food Products
in the World: European Food Safety Authority (EFSA) series
—Functional Assessment of immune function and pathogen defense—

Keywords: European food safety authority, clinical trials, health food, immune system, defense against pathogens, outcome

Authors:

Naoko Suzuki^{1*}, Kazuhiko Noda¹, Eri Hatano¹, Takuya Kaneko¹, Shunichi Nakamura¹,
Toshihiro Kakinuma¹, Asami Baba¹, Kazuo Yamamoto¹

*Correspondence author: Naoko Suzuki

Affiliated institution:

¹ ORTHOMEDICO Inc. [2F Sumitomo Fudosan Korakuen Bldg., 1-4-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-0002, Japan.]

¹ 株式会社オルトメディコ * 責任著者

〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後楽園ビル 2 階

Tel: 03-3818-0610 / Fax: 03-3812-0670

はじめに

健康食品は、世界の様々な国に存在し、健康食品で謳ったヘルクレームは、その国のガイドライン等に準拠しながら販売されている。そこで、本シリーズでは世界の健康食品におけるガイドラインまたはガイダンスの紹介を隔月に行う。シリーズの始めは、欧州食品安全機関（European Food Safety Authority: EFSA）の発行するガイダンス（以下、EFSA ガイダンス）について紹介することとし、今回はEFSA ガイダンスの「免疫機能・病原体防御に関する機能性評価」の中のアウトカムの設定や科学的根拠などを説明する。

1. 免疫機能に関するヘルクレーム¹⁾

1-1. 必須栄養素の働きが関与する免疫機能について

銅、葉酸、鉄、セレン、亜鉛、およびビタミンC・D・A・B₁₂・B₁₆といった栄養素は、体内での生理学的役割や免疫系が関与する欠乏症状についての知見が十分に確立されている。そのため、これらの知見は、免疫機能に関する機能性を表示するための科学的根拠として適切である。

1-2. 必須栄養素の働きが関与しない免疫機能について

必須栄養素が関与しない免疫機能に関するヘルスクレームについては、科学的根拠が十分に確立されていないため、本ガイダンスでは以下に示す項目を複合的に評価することが推奨されている。

- 免疫マーカーの変動（例：リンパ球亜集団の数、リンパ球の増殖反応、貪食細胞活性、ナチュラルキラー細胞および細胞傷害性T細胞の活性、細胞メディエーター産生、血清型および分泌型免疫グロブリン量、遅延型過敏反応）
- 炎症（慢性・不顕性含む）マーカーの変動{例：インターロイキン、C反応性タンパク(C-reactive protein: CRP)}
- 腸内短鎖脂肪酸（酪酸含む）産生量の変化
- 腸管上皮構造の変化
- 腸内細菌叢の変化

また、1項目のみの評価では科学的根拠としては不十分であると述べている。

2. 病原体防御に関するヘルスクレーム¹⁾

EFSA ガイダンスでは、感染症状の発症部位ごと

にアウトカムの種類などが記載されている。そこで、以下に発症部位ごとのアウトカムの種類や注意点についてまとめる。

2-1. 消化管での病原体防御について

アウトカムは、下痢の発症頻度、重症度、持続期間などとしていた。注意点は以下の様に記載されている。①病原菌の感染が関与しない下痢症状を有する者を除外するため、下痢の病因を特定する必要がある（この際、微生物学的データは病因の確認のために有用であるとしている）。

2-2. 呼吸器での病原体防御について

アウトカムは、上部気道（例：鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎、中耳炎、感冒）や下部気道（例：肺炎、気管支炎、気管炎）の呼吸器感染症に関連する症状の発症頻度、重症度、持続期間などとしていた。注意点は以下の様に記載されている。①上部または下部の気道感染症に対し、アレルギー性疾患のように非感染性の病因が考えられる場合は適切に除外する必要がある（この際、微生物学的データは病因を確認するために有用であるとしている）。

2-3. 下部尿路での病原体防御について

アウトカムは、尿路感染症に関連した症状の発症頻度、重症度、持続期間などとしていた。注意点は以下の様に記載されている。①消化管、呼吸器の場合と同様、微生物学的データを適切に使用し、非感染性の尿路感染症ではないことを確認する必要がある。②尿路感染症は女性に多いとされており、対象集団は「ベースライン時には尿路感染症を発症していないが、感染リスクの高い女性」などのように適格基準やサブグループを設けて結果を評価することが望ましい。

2-4. 膣での病原体防御について

アウトカムは、膣内細菌叢の変化（乳酸菌の割合の増加、病原性細菌や酵母の割合の減少）などとしていた。注意点は以下の様に記載されている。①上記アウトカムを評価する上で、ほとんどの女性の膣内細菌叢は乳酸菌が50%以上を占めており、*Candida albicans*などの酵母や*Trichomonas vaginalis*などの寄生虫が膣感染症の原因となるこ

とが分かっていることから、尿路の場合と同様、対象集団は「ベースライン時には陰感染症を発症していないが、感染リスクの高い女性」などのように適格基準やサブグループを設けて結果を評価することが望ましい。

2-5. アレルギー反応について

アウトカムは、アレルギー症状の発症頻度、重症度、持続期間などとしていた。注意点は以下の様に記載されている。①対象集団は「ベースライン時には症状がないが、アレルギー性鼻炎、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなどのアレルギー性（アトピー性）反応を発症するリスクが高い人」とするのが望ましい。②アレルギー症状の緩和に対するメカニズムを示す指標としては、好塩基球活性、血中トリプターゼ、特異的 IgE などが有用であるが、これらを単独で使用することは科学的根拠として不十分である。③ヘルスクレームの対象となるアレルギー反応のタイプを明確に 1 種類定める必要がある。

3. 感染症リスク因子の評価について

感染症リスク因子の低減に関連したヘルスクレーム中には、ヘルスクレームとして適切でないと思われるものが存在する。そこで、以下に適切ではないと判断されたヘルスクレームの例を示す。

- a) 免疫グロブリン A (IgA) の増加を介した喉の痛みを伴う感冒リスクの低減
- b) *Clostridium difficile* が産生する毒素の減少を介した下痢のリスク低減
- c) 特定の細菌付着の抑制による尿路感染症のリス

ク低減

- d) 細菌、ウイルス、寄生性の腸内病原体などの減少を介した下痢のリスク低減

ただし、上記 b) のヘルスクレームについては、これまでの知見から消化管内毒素と下痢の発症との関連が示されているため、介入とリスク因子の低減 (*C. difficile* の減少など) との関連を明確に示すことができれば、ヘルスクレームとして使用することが可能であるとしている。この他、十分に確立されていないリスク因子（インフルエンザや感冒のリスク因子である分泌性 IgA の減少、尿路感染症のリスク因子である細菌付着など）については、介入とリスク因子の低減との関連だけでなく、疾患リスク低減が介入によるものであるという科学的根拠も示すことが必要であると述べている。

おわりに

ここまで説明した病原体防御に関するヘルスクレームでは、すべての場合において感染部位（消化管、呼吸器、尿路など）、病原体の種類（細菌、ウイルス、その他微生物など）、および対象とする集団を明確に示す必要があるとしていた。また、臨床所見のみでは科学的根拠として不十分であるため、必要に応じて微生物学的データや自覚症状に関する質問票などを用い、複合的に評価することが求められている。

本稿では、EFSA ガイダンスの中で「免疫機能・病原体防御に関する機能性評価」について紹介した。次回は EFSA ガイダンスである「ストレス・視力・睡眠に関する機能性評価」について、アウトカム種類や注意点等について説明する。

参考文献

1. Bresson J-L, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M: Guidance on the scientific requirements for health claims related to the immune system, the gastrointestinal tract and defence against pathogenic microorganisms. *EFSA J.* **14**(1): 2016.